

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1919-1920. — N° 293

Travail du Laboratoire d'Histologie

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

CELLULE DE PANETH

de l'intestin humain

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 7 juillet 1920

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

René DEVILLER

Né à Béziers (Hérault), le 4 mars 1893

BESANÇON

IMPRIMERIE JACQUES ET DEMONTROND

1920

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1919-1920. — N° 293

Travail du Laboratoire d'Histologie

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
CELLULE DE PANETH
de l'intestin humain



THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 7 juillet 1920

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

René DEVILLER

Né à Béziers (Hérault), le 4 mars 1893

BESANÇON

IMPRIMERIE JACQUES ET DEMONTROND

—
1920

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ. DOYON.
LÉPINE. ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE, PIERRET, BEAUVISAGE, LACASSAGNE, MORAT,
TESTUT, POLLOSSON (M.)

PROFESSEURS

Cliniques médicales	}	MM. TEISSIER.
Cliniques chirurgicales		ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements		BARD.
Clinique ophtalmologique		TIXIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		BÉRARD.
Clinique des maladies nerveuses et mentales		FABRE.
Clinique des maladies des enfants		ROLLET.
Clinique des maladies des femmes		NICOLAS.
Physique biologique, radiologie et physiothérapie.		LÉPINE (J.).
Chimie biologique		WEILL.
Chimie organique et Toxicologie		POLLOSSON (A.).
Matière médicale et Botanique		CLUZET.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		HUGOUNENQ.
Anatomie		MOREL.
Anatomie générale et Histologie		MOREAU.
Physiologie		GUIART.
Pathologie interne		LATARJET.
Pathologie et Thérapeutiques générales		POLICARD.
Anatomie pathologique		DOYON.
Médecine opératoire		COLLET.
Médecine expérimentale et comparée		MOURQUAND.
Médecine légale		PAVIOT.
Hygiène		X...
Thérapeutique		ARLOING.
Pharmacologie		Etienne MARTIN.
		COURMONT.
		PIC.
		FLORENCE.

PROFESSEURS ADJOINTS

Maladies du nez, des oreilles et du larynx	MM. LANNOIS.
Pathologie externe.	VALLAS.
Maladies des voies urinaires	ROCHET.
Propédeutique de gynécologie.	CONDAMIN.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	MM. BARRAL.	agréé
Chirurgie infantile	NOVÉ-JOSSERAND.	—
Accouchements	COMMANDEUR,	—
Embryologie	X...,	—
Anatomie topographique.	PATEL,	—
Botanique	BRETIN,	—
Chirurgie expérimentale.	VILLARD,	—
Clinique infantile	X...,	—
Déontologie et médecine professionnelle	X...,	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL	THÉVENOT (Léon).	PIÉRY.	FAVRE, chargé des
COMMANDEUR.	TAVERNIER.	COTTE.	fonctions.
NEVEU-LEMAIRE.	CADE.	DUROUX.	GRAVIER, chargé des
LAROYENNE.	GUILLEMARD.	BONNAMOUR,	fonctions.
VORON.	GARIN.	chargé des fonctions.	ROUBIER, chargé des
NOGIER.	SAVY.	SARVONAT, chargé	fonctions.
BRETIN.	FROMENT.	des fonctions.	
LERICHE.	THÉVENOT (Lucien).		

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

JURY : MM. POLICARD, *Président*, MOURQUAND, GARIN, SARVONAT.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE
ET DE MON ONCLE M. D.

A MA MÈRE

Trop faible témoignage d'affection
et d'infinie reconnaissance.

AUX MIENS, A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR POLICARD

Nous espérons que cette thèse inaugurale
n'est pas trop indigne de l'intérêt qu'il
lui a porté.

A NOTRE MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR MOURIQUAND

MÉDECIN DES HOPITAUX

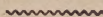
A MESSIEURS LES PROFESSEURS AGRÉGÉS
GARIN ET SARVONAT

Nous les remercions de nous avoir fait le
très grand honneur d'accepter d'être
nos Juges.

A TOUS NOS MAITRES

La guerre a de façon irréparable écourté
leurs leçons.

INTRODUCTION



Si SCHWALBE a aperçu en 1872 des amas de granulations au fond des glandes de Lieberkühn (1) du rat, c'est PANETH, de Vienne, qui découvre vraiment en 1877, en ce même point, dans l'intestin grêle de la souris, des cellules caractérisées par la présence dans leur portion apicale de grains ronds et réfringents : il appelle ces éléments « Körnchenzellen » (aujourd'hui l'expression de cellule de Paneth est la plus communément employée), il leur consacre dès l'année suivante une étude restée fondamentale, NICOLAS, en 1890, confirme cette découverte dans un long mémoire, de nombreux travaux suivent qu'énumérera notre index bibliographique.

On connaît les caractères morphologiques de la cellule de Paneth tels que les ont fixés les classiques :

sa forme, parfois cylindrique, le plus souvent en tronc de pyramide ou de cône à sommet tourné vers la lumière glandulaire;

sa membrane sans trace de plateau apical ;

ses grains ronds, d'aspect réfringent sur les préparations fraîches, de taille qu'on admet variable (plus forte en moyenne que celle des grains de mucus), bien fixés par les agents habituels (surtout par les acides osmique, chro-

(1) Nous employons ce terme parce que le plus couramment usité et bien que les formations qu'il désigne, découvertes par Malpighi, aient été étudiées avant Lieberkühn par l'Italien Galeati.

mique, picrique, le sublimé, le formol), à grande affinité pour les colorants (éosine, safranine, hématoxyline et hématoxyline ferrique, fuchsine, bleu de méthylène, etc.), tantôt rares, un ou deux quelquefois, presque toujours davantage, disséminés dans la portion la plus interne de l'élément, tantôt abondants, occupant alors toute la région sus-nucléaire et venant presque en contact mutuel mais sans se comprimer ni se confondre ;

son cytoplasma, réticulé, à travées intergranulaires plus ou moins minces suivant l'abondance des grains, d'apparence un peu différente (plus dense et plus coloré) dans la brève région agranulaire qui entoure le noyau ;

son noyau, toujours basal, plus petit et plus chromatique que celui des cellules de revêtement mais à structure intime comparable (chromatine peu abondante, gros nucléole unique ou multiples corpuscules de pyrénine), rond ou même légèrement allongé suivant le grand axe de la cellule quand celle-ci est étroite et pauvre en grains, ovulaire et transversalement disposé, puis aplati et enfin littéralement comprimé à l'extrême base dans les éléments bien garnis ;

son chondriome (CORTI) : d'observation difficile, il est représenté surtout par des mitochondries granuleuses groupées en amas clairsemé au-dessous du noyau, il est rare dans le reste du cytoplasma agranulaire et n'est indiqué que très exceptionnellement, par des formes filamenteuses ou autres, à l'intérieur ou sur les confins de la région des grains.

Rappelons aussi que la cellule de Paneth ne possède aucun canalicule sécréteur, pas plus inter qu'intra-cellulaire (TRAUTMANN).

On sait que les éléments nouveaux vus par PANETH chez

le rat et l'homme comme chez la souris ont été retrouvés successivement chez le cobaye, l'écureuil, la chauve-souris, le cheval, le lapin, le bœuf et le mouton, la marmotte, le singe, l'opossum, le hamster, l'âne, le chat, le chien, bref chez tous les mammifères dont on a exploré dans ce but le tube intestinal. Cependant MÖLLER, d'Helsingfors, n'a pu en découvrir chez le porc et leur présence chez le chat et le chien n'a été affirmée que tout récemment par TRAUTMANN après avoir été niée par tous les chercheurs précédents. Pour les non-mammifères les documents sont rares ; des cellules granulaires plus ou moins comparables ont été découvertes chez le lézard (NICOLAS), l'echidna aculeata, l'ornithorynchus anatinus, le dasyurus hallucatus (OPPEL), chez des poissons téléostéens et séla-ciens (E. BIZZOZERO).

Les cellules de Paneth logent en règle générale au fond des cryptes de l'intestin grêle. Aucune glande de LIEBERKÜHN n'en est en pratique dépourvue. Leur nombre y varie un peu chez un même animal et beaucoup d'une espèce à l'autre. Chez l'homme on compte un ou deux éléments granulaires par crypte, le plus souvent cinq ou six, parfois davantage, groupés en un ou deux ou trois amas, rarement isolés. Quand les cellules de Paneth sont particulièrement nombreuses dans un cul-de-sac elles débordent du fond sur les parois, jusqu'à la mi-hauteur par exemple chez le bœuf (MÖLLER). A cette règle de localisation il est des exceptions. Chez l'opossum (KLEIN) les cellules sont également réparties dans tout l'épithélium de l'intestin grêle ; chez l'homme on les a signalées dans les glandes de BRÜNNER (BLOCH, OPPEL). Elles existeraient même en dehors du grêle : ainsi dans le cæcum des équidés (TRAUTMANN), ainsi chez l'homme dans l'estomac (LUBARSCH et MARTIUS, JOUVENEL qui décrit dans cet organe

une zone où la muqueuse est de type intestinal) et dans l'appendice (50 fois sur 100 d'après SCHMIDT).

Au début du développement les parois intestinales sont lisses et l'épithélium ne possède qu'une espèce cellulaire. Chez le fœtus humain, alors que les cellules caliciformes apparaîtraient dès le troisième mois, celles de Paneth ne se différencieraient qu'au septième et ne seraient pas alors strictement cantonnées au fond des cryptes (SCHMIDT). La souris n'a pas à sa naissance d'éléments à grains et ne présente pas encore de glandes de LIEBERKÜHN. Comme à beaucoup d'autres points de vue intervient dans cette différence la notion capitale du degré de développement variable de l'organisme au moment de la naissance. BLOCH a affirmé que chez le nourrisson les cellules de PANETH existent dans le cæcum et les colons; ASCHOFF et SCHMIDT soutiennent par contre que le gros intestin du nouveau-né n'est pas plus avantage que celui de l'adulte. Il est possible que la localisation des cellules à grains au fond des glandes de LIEBERKÜHN dans l'intestin grêle ne soit qu'un phénomène contingent; ne se précisant que tard dans le développement et chez les espèces très évoluées, elle ne serait jamais absolument stricte.

*
* *

Comme introduction à notre travail, le rappel de ces notions classiques s'imposait : certaines d'entre elles seraient peut-être à réviser, nous ne l'essaierons pas car nous avons en vue d'autres problèmes, d'histophysiologie plutôt que d'histologie morphologique, problèmes laissés jusqu'ici un peu dans l'ombre quoique des plus intéressants. Nous tenterons une étude critique, d'abord de la nature des grains, puis du mode sécrétoire de la cellule de Paneth, en prenant pour base les recherches

poursuivies par M. POLICARD et qui ont fait de sa part l'objet d'une note préliminaire (1). Nous parlerons ensuite de la signification fonctionnelle et de l'intérêt pathologique des éléments granulaires et nous espérons que ces deux derniers chapitres, pour lesquels nous avons dû nous borner à résumer l'état actuel de nos connaissances, tireront quelque intérêt, à défaut d'originalité, de l'absence de tout autre travail d'ensemble, français ou étranger.

M. le Professeur POLICARD nous a proposé cet essai, il a été pour nous un Maître d'une extrême bienveillance et un Guide de tous les instants; qu'il veuille bien trouver ici, avec nos plus respectueux remerciements, l'expression de notre très profonde reconnaissance.

(1) POLICARD. Note préliminaire. C. R. Soc. de biol. (Réunion biologique de Lyon), mai 1920.

CONTRIBUTION À L'ÉTUDE
DE LA
CELLULE DE PANETH
de l'intestin humain

CHAPITRE PREMIER

MATÉRIEL D'ÉTUDE ET TECHNIQUE

Nous avons utilisé les documents suivants, tous recueillis chez l'homme par M. POLICARD :

1° intestin d'un décapité de vingt-cinq ans, parfaitement sain, à jeun depuis 12 heures, longtemps soumis au régime régulier des prisons; le prélèvement fut fait vingt minutes après le supplice par une température d'hiver particulièrement basse;

2° fragments de duodénums fournis par plusieurs opérations de gastroentéroanastomose pour affections gastriques; les opérés étaient à jeun depuis 24 heures et strictement nourris depuis un temps variable; les duodénums ne présentaient aucune lésion pathologique;

3° intestins prélevés au cours de la guerre dans des conditions techniques excellentes.

L'examen à l'état frais ou la fixation ont été pratiqués

immédiatement après l'autopsie ou l'intervention. Les coupes ont été faites soit au microtome à congélation, soit par le procédé habituel d'inclusion à la paraffine. L'étude de préparations fraîches s'est montrée difficile mais particulièrement précieuse. Pour la fixation ont été employés les agents habituels, comme le Bouin ou le liquide de Hollande, mais surtout le formol salé à 9‰, qui a donné des résultats remarquables et a par exemple toujours permis de colorer de façon très satisfaisante les mitochondries des cellules intestinales, après postchromisation plus ou moins longue dans le bichromate à 3 ‰. Les préparations fixées ont été examinées telles quelles ou après coloration par des méthodes simples et couramment employées en cytologie que nous indiquerons le cas échéant.

Une partie des examens vitaux et des recherches microchimiques qui nous ont servi pour ce travail ont été faits par M. POLICARD dans le laboratoire d'Histopathologie du Groupement des Services chirurgicaux et scientifiques de la V^e armée (centre de Bouleuse-Epernay).

CHAPITRE II

NATURE DES GRAINS DES CELLULES DE PANETH

Dès la découverte des cellules qui portent son nom, PANETH se demanda quelle pouvait être la nature chimique exacte des grains. Il soumit ses préparations à l'action de quelques réactifs simples et les grains lui parurent :

insolubles dans l'eau ;

à peine ratatinés et rendus plus réfringents par la potasse ;

lentement dissous par l'alcool et l'éther ;

plus rapidement dissous par les acides étendus ;

fixés par les procédés courants, tels ceux que nous avons cités dans notre introduction et notamment l'acide osmique qui leur donne une teinte brun acajou ;

teints par de nombreux colorants (nous en avons déjà mentionné plusieurs).

Cette série de constatations permit à PANETH d'affirmer que les grains ne sont pas composés, en totalité ni en majeure partie, de graisse (noire par l'acide osmique, sans affinité pour les colorants, insoluble dans les acides). Récemment l'école de Chicago aurait décelé du phosphore dans les grains par l'emploi d'un test microchimique dû à MACALLUM (KLEIN, 1912) ; cette notion précise, la seule qui ait été jusqu'ici apportée, serait intéressante, mais la valeur de la réaction de MACALLUM devrait être définitivement prouvée.

Touchant la nature des grains, deux théories ont été édifiées : pour l'une les grains des cellules de Paneth seraient des grains de mucus, pour l'autre ce seraient des granulations du type séreux.

La distinction est essentielle : muqueuse la cellule n'aurait physiologiquement qu'une signification restreinte, séreuse elle s'apparenterait aux éléments glandulaires producteurs de diastases et jouerait dans les phénomènes de la digestion intestinale un rôle de premier plan.

Les grains de Paneth sont-ils des grains de mucus ?

Trois auteurs seulement ont répondu par l'affirmative : BIZZOZERO, KULL et PRENANT.

1° BIZZOZERO considère la cellule de Paneth comme une cellule caliciforme jeune. Il ne conteste pas l'apparence absolument différente de ces deux espèces cellulaires sous leur forme caractéristique mais il affirme avoir vu entre l'une et l'autre, chez la souris, sur des préparations colorées à la safranine, toute une série de figures intermédiaires. Dans ces formes de transition les granules présentaient une évolution graduelle : gros et rouge vif au début, ils devenaient de plus en plus petits, entre eux apparaissait, puis s'accroissait une coloration rose et, à la fin, la cellule caliciforme définitivement constituée ne renfermait qu'une masse muqueuse rose sans aucune granulation à son intérieur. Cette transformation s'accompagnait d'une lente ascension amenant peu à peu les cellules du fond des cryptes au niveau du collet puis dans l'épithélium de surface et sur les villosités.

Après coloration à l'hématoxyline-safranine les formes de passage étaient aussi évidentes, mais la substance muqueuse se montrait différenciée en masses violettes à contours assez flous, de plus en plus grosses et abon-

dantes, alors que les grains de Paneth, rouge vif, étaient de plus en plus rares et fins.

2° KULL (1911) est le seul histologiste qui ait pu retrouver les éléments de passage de BIZZOZERO. Mais pour lui l'évolution se fait en sens inverse : la cellule de Paneth n'est pas une forme jeune mais, au contraire, l'aboutissant de « certaines » cellules muqueuses (les *nombreuses* cellules caliciformes ne pouvant *toutes* fournir les *rares* éléments granuleux). Il n'a pu d'ailleurs confirmer les dires de BIZZOZERO que chez des souris sacrifiées après un ou deux jours de jeûne et chez un fœtus humain de 7 mois ; en 1912, il n'est parvenu à aucun résultat chez le rat, le cobaye, la chauve-souris et le hérisson.

3° Pour PRENANT, la cellule de Paneth n'appartient pas au cycle évolutif de la cellule caliciforme mais est un élément muqueux spécial :

élément muqueux parce qu'il a vu chez l'homme des grains, une masse compacte ou déchiquetée en blocs polyédriques ou arrondis, des mailles protoplasmiques en apparence vidées (pour lui, formations caractérisant trois étapes d'une évolution sécrétoire) teints en vert par le vert lumière comme le mucus ;

mais élément spécial parce que ces grains, ces masses, ces mailles étaient colorés en rouge par l'éosine ou le van Gieson et non en jaunâtre comme le mucus, parce que cette substance mucoïde passait dans son élaboration par un stade granulaire évident, parce que l'excrétion se faisait par une filtration lente mais totale et laissait après elle une cellule vide et d'aspect réticulé au lieu d'être une sortie en masse et continue comme dans les cellules caliciformes.

A cette théorie de la nature muqueuse des grains de Paneth on a fait des objections multiples.

Si la thèse de BIZZOZERO était exacte on ne devrait jamais trouver de cellules caliciformes sans cellules de Paneth, or nous savons que c'est plutôt la coexistence de ces deux éléments qui est l'exception. Les cellules muqueuses existent seules chez la plupart des animaux; chez ceux qui possèdent des éléments granulaires dans leurs glandes de Lieberkühn elles existent seules encore dans le gros intestin et dans d'autres organes; elles apparaissent dans le développement de l'individu bien avant les éléments de Paneth. La conception de BIZZOZERO paraît donc inadmissible.

A KULL, on a opposé l'invraisemblance d'une différenciation tardive en cellules à grains de cellules caliciformes en tout semblables dans le principe à celles qui conservent le caractère muqueux. D'ailleurs, si KULL a vu des formes intermédiaires, c'est dans des circonstances si particulières que, même en admettant sans discussion la réalité de ces formes, on ne saurait tirer de cette constatation aucune déduction à portée générale.

On s'est beaucoup étonné aussi que, seuls, BIZZOZERO et KULL aient pu trouver des figures cellulaires de transition.

La supposition du professeur PRENANT repose sur une base unique, l'action identique du vert lumière sur les grains et sur le mucus. Or, nous ne croyons pas qu'on puisse regarder le vert lumière comme un colorant caractéristique de la substance muqueuse. Nous possédons de bien meilleurs colorants de la mucine, notamment le mucicarmin et la mucihématéïne proposés par MAYER (ils ne sont pas encore tout à fait spécifiques); aucun d'eux n'a pu teindre les granulations de Paneth (KLEIN, BENSLEY, POLICARD). D'autres réactions chromatiques affirment

également une différence entre substance des granules et substance muqueuse. C'est l'éosine et le van Giëson entre les mains de M. PRENANT lui-même. C'est le vert d'iode qui montre des granulations bleu turquoise et un mucus vert olive (PANETH), l'hématoxyline qui colore les premières et non le second (PANETH), l'hématoxyline ferrique sous l'action de laquelle les grains sont noirs ou d'un bleu noir, le mucus restant incolore (BLOCH, KLEIN).

On a enfin objecté à la théorie de la nature muqueuse des grains les différences morphologiques évidentes, tranchées, reconnues même par BIZZOZERO, qui séparent la cellule de Paneth, telle que nous la connaissons, de la cellule caliciforme. Le mucus ne rappelle les grains ni par son aspect, ni par sa formation, son élaboration, son excrétion. M. PRENANT a apprécié mieux que personne ces caractères distinctifs et s'ils ne l'ont pas empêché de croire à un certain degré de parenté entre les deux variétés cellulaires cette parenté est niée aujourd'hui par la grande majorité des histologistes.

Les grains de Paneth sont-ils du type séreux ?

Déjà NICOLAS posait la question sans la résoudre. RENAUT affirma le caractère séro-zymogène des grains. La plupart des auteurs se sont ralliés à cette opinion en apportant pour l'étayer des arguments divers.

Cette théorie profite de toutes les critiques victorieusement opposées à la précédente et s'appuie sur toutes les analogies découvertes entre les cellules de Paneth et les diverses cellules glandulaires séreuses.

1° Les cellules de Paneth sont morphologiquement très voisines des cellules principales des glandes fundiques de l'estomac (BLOCH, KLEIN), des cellules pancréatiques et des cellules parotidiennes (KLEIN).

2° KLEIN aurait décelé du fer organique par la méthode de Macallum dans le protoplasma basal de tous ces éléments (?).

3° Les grains que renferment toutes ces cellules seraient de même nature : même coloration en brun par l'acide osmique, propriété que NUSSBAUM (d'après RENAUT) considérerait comme spéciale aux zymogènes, — présence constante du phosphore (KLEIN).

4° L'évolution sécrétoire serait comparable dans tous les cas (MÖLLER).

5° Tous les éléments séreux, cellules de Paneth comprises, auraient une même signification physiologique, ils sécrèteraient des diastases digestives.

Un tel ensemble d'arguments — nous ne saurions sans anticipation indiquer la faiblesse de nombre d'entre eux — n'a pour ainsi dire pas de contre-partie. Pourtant si Paneth semble avoir envisagé l'idée de la nature séreuse des grains ce fut pour la repousser ; il considérerait les cellules qu'il venait de découvrir comme très spéciales, distinctes des éléments pancréatiques à grains plus petits et insolubles dans l'alcool et des éléments séreux tels que venait de les figurer LANGLEY.

*
**

M. POLICARD a pu essayer les réactions microchimiques du mucus sur les grains de Paneth de ses pièces d'intestin humain. Sur toutes les préparations ces grains étaient admirablement visibles en raison de leur réfringence. Leur aspect était tout à fait celui des grains de Claude Bernard du pancréas.

L'acide acétique, qui précipite le mucus, a tendance à dissoudre les granules. Le pouvoir dissolvant, faible avec de l'acide à 1 %, est plus accentué avec de l'acide pur ;

sous son action les granules, sans disparaître complètement, pâlissent et gonflent.

La potasse à 20 %, qui dissout le mucus, n'a sur les grains aucune action sensible : ils restent aussi visibles tandis que le protoplasma, les tissus ambiants sont liquéfiés.

La thionine ne les colore pas comme le mucus, c'est-à-dire avec une teinte métachromatique. La mucihématéine, le mucicarmin ne donnent pas non plus les réactions caractéristiques de la substance muqueuse.

Nous pouvons conclure de ces recherches que les grains de Paneth ne sont pas constitués par du mucus mais qu'ils présentent les réactions et le caractère des grains dits séreux que l'on trouve dans la parotide et le pancréas.

Cette constatation autorise une assimilation physiologique ; il est permis de penser que l'ensemble des cellules de Paneth constitue une même glande séreuse cytologiquement analogue au pancréas et physiologiquement comparable mais diffuse dans la muqueuse intestinale et non réunie en un organe. Cependant dans le groupe des glandes séreuses les cellules de Paneth montrent une réelle individualité, des caractères d'espèce. Rappelons que les granulations du pancréas sont plus petites, solubles dans l'eau, insolubles dans l'alcool. L'appareil mitochondrial, évident dans les autres éléments séreux, est dans les cellules de Paneth très difficilement perceptible. La recherche de phénomènes d'ordre sécrétoire, l'étude de la signification fonctionnelle, nous montreront d'autres dissimilitudes.

N'est-il point aujourd'hui possible d'émettre, à la lumière des documents recueillis, une hypothèse sur la nature chimique exacte des grains ? Ce n'est pas de la graisse, en totalité ni en majeure partie, nous a dit Paneth, et

c'est évident. Par contre il est très possible que des lipoides phosphorés entrent dans leur constitution, comme dans celle de la plupart des cellules de l'économie, comme dans celle des mitochondries. Mais en réalité les granulations de Paneth sont surtout, sinon exclusivement, des formations protéiques. Vu l'insuffisance des procédés microchimiques actuels, c'est la seule donnée certaine; elle est bien vague, mais c'est déjà un résultat que de pouvoir affirmer que les grains ne sont pas constitués par du mucus.

CHAPITRE III

MODE DE SÉCRÉTION DES CELLULES DE PANETH



L'étude du mode de sécrétion d'une cellule glandulaire doit porter sur trois ordres de processus : la naissance du produit de sécrétion, sa maturation ou ensemble des transformations qui amènent ce produit à sa constitution définitive, son excrétion ou passage hors de la cellule. Nous envisagerons successivement chacun de ces points puis nous verrons si la cellule de Paneth ne passe qu'une fois par ces états successifs ou si au contraire sa sécrétion est continue.

I. — FORMATION DES GRAINS

a) De nombreux auteurs ont décrit des éléments présentant tous les caractères des cellules de Paneth mais très clairs et vides de grains (NICOLAS, MÖLLER, PRENANT, MIRAM). A côté ont été signalés d'autres éléments agranulaires, de forme triangulaire sur les coupes, à base étroite, à sommet n'atteignant pas ou n'atteignant que par un coin très délié la lumière, à protoplasma dense et coloré, à noyau basal allongé dans le même sens que la cellule. Si les premières cellules claires et vides ont été unanimement considérées comme des cellules de Paneth n'ayant pas encore acquis de grains ou les ayant déjà perdus, la signification des éléments étroits est plus obscure. NICOLAS n'a pas hésité à en faire des cellules de Paneth à un stade

postexcrétoire, KULTSCHITZKY leur a attribué un rôle dans l'absorption des albuminoïdes et MÖLLER a plutôt pensé à des cellules comprimées, cellules à grains vidées ou cellules de revêtement ordinaires. D'ailleurs l'existence de ces éléments étroits n'est pas reconnue par tous (TRAUTMANN).

b) Comment, dans les cellules vides, se formeraient les grains?

MÖLLER faisait intervenir dans leur genèse de très fines granulations, les *granules primaires*, qu'il voyait dans les cellules claires d'apparence vide aux points d'intersection du réseau protoplasmique, plus foncées que le reste du réticulum. Ces granules primaires n'ont pas été retrouvés et un tel mode de formation des grains est maintenant inadmissible.

Mais il est des formations intracellulaires des plus étudiées aujourd'hui auxquelles on attribue, à côté des fonctions les plus diverses, la plus grande importance dans l'élaboration des grains de ségrégation, nous voulons parler du chondriome. C'est ainsi que — à prendre des exemples dans les glandes dont nous avons comparé les cellules à celles étudiées ici — REGAUD et MAWAS dans les cellules salivaires séreuses, HOVEN dans le pancréas externe, LAGUESSE, etc., ont vu, l'on pourrait dire sous leurs yeux, les grains de sécrétion naître et se développer au sein de mitochondries filamenteuses. REGAUD dit textuellement (1911) : « Les mitochondries sont des organites sur lesquels se fixent les substances destinées au fonctionnement chimique de la cellule; ces organites concentrent les substances fixées, les élaborent et les transforment en produits de sécrétion, auxquels ils servent de support, dont ils sont les « plastes ». » ou bien encore (1909, p. 1036) : « Dans les cellules qui fabriquent des

grains de ségrégation les chondriosomes sont la matrice de ces grains. » (1)

De tels phénomènes s'observent-ils dans les glandes de Lieberkühn? CORTI est le seul qui se soit posé la question : si chez le hérisson au début du sommeil hivernal il lui a semblé, dans quelques cas extrêmement rares, apercevoir une série de granulations paraissant intermédiaires entre de fines mitochondries de la région juxtanucléaire et les gros grains de Paneth, d'une façon générale il lui a été impossible de saisir clairement un rapport quelconque entre ces deux formations.

Nos observations nous ont montré que la recherche d'un stade sécrétoire pendant lequel la cellule serait vide de grains semble être une recherche vaine. A notre avis les cellules de Paneth renferment toujours des grains. Jamais nous n'avons rencontré d'éléments qui, ayant leur aspect général, soient dépourvus de granulations. Si réellement un stade agranulaire existe, l'élément à ce stade est de forme absolument particulière et méconnaissable. Mais nous croyons beaucoup plus probable que les cellules de Paneth à aucun moment de leur vie adulte ne sont vides. C'est vouloir schématiser à outrance que d'essayer de retrouver nécessairement dans tous les éléments glandulaires toutes les phases théoriques de la sécrétion.

Il est certain cependant qu'il existe au fond de certaines glandes de Lieberkühn des éléments cylindriques, à mitochondries filamenteuses assez abondantes, qui nous semblent bien plutôt des cellules jeunes non encore différenciées que des cellules à un stade de sécrétion agranulaire.

(1) Voir à ce sujet le remarquable travail d'ensemble de Cowdry (1918).

Ces éléments jeunes correspondent vraisemblablement aux cellules étroites fréquemment décrites.

Et quoique les constatations auxquelles nous venons ainsi d'aboutir nous fassent préjuger du résultat de cette nouvelle recherche, nous avons essayé, avec M. POLICARD, d'établir une relation entre le chondriome et la genèse des grains. Jamais nous n'avons pu saisir de rapport direct entre mitochondries et grains de Paneth. En fait, les cellules de Paneth nous sont apparues extrêmement pauvres en formations mitochondriales. Tout à fait à la base, sous le noyau, on peut rencontrer quelques grains très fins; ils ne nous ont jamais montré ces modifications sécrétoires signalées dans les autres glandes séreuses. Il n'est pas douteux que les cellules de Paneth ne présentent à ce point de vue encore une physionomie toute particulière.

La genèse des grains est en réalité impossible à saisir. Nous n'avons pu rencontrer les très fines granulations qu'on a parfois indiquées. Il est très rare de trouver des grains petits et ils sont même alors de taille très appréciable. En deçà d'une certaine dimension il n'y a rien. Les grains de Paneth nous donnent l'impression d'éléments permanents comme le sont par exemple les granulations éosinophiles, ceci bien entendu n'étant qu'une comparaison.

II. — MATURATION DES GRAINS

On admet classiquement que les grains augmentent de nombre et grossissent tout en subissant parallèlement des transformations intimes.

A. — L'on pourrait observer chez un même animal :

α) des cellules de Paneth à petits grains disséminés dans la région immédiatement contiguë à la lumière;

β) d'autres à grains plus gros et plus nombreux qui occupent une partie plus étendue du corps cellulaire;

γ d'autres, enfin, littéralement bourrées de grains qui ne respectent qu'une mince zone basale et périnucléaire et ne laissent que très difficilement apercevoir entre eux des travées protoplasmiques extrêmement fines.

δ) Un stade ultérieur existerait même : MÖLLER trouve des grains plus ou moins confondus, M. PRENANT une masse compacte ou plus souvent fragmentée en blocs arrondis ou irrégulièrement polyédriques, MIRAM note chez des souris au régime gras une masse finement granuleuse, mais KLEIN ne peut retrouver ces divers aspects et CORTI voit quelque chose d'analogue sur des préparations notoirement mal fixées.

Chaque grain évolue-t-il pour son propre compte ? NICOLAS parle de la taille à peu près égale de tous les granules d'une cellule chez la souris. Au contraire MIRAM, chez le même animal, voit dans chaque élément de gros et de petits grains. Chez l'homme, PRENANT et TRAUTMANN observent à la fois l'un et l'autre cas.

Si tous les grains d'une même cellule évoluent parallèlement en est-il de même des cellules d'une même glande ? Les descriptions de PANETH et de MIRAM ne permettraient pas de le penser.

B. — Des modifications d'origine sécrétoire dans la constitution chimique des grains seraient prouvées par le fait qu'une même méthode colorante ne teint pas de façon uniforme tous les grains ni même de façon homogène chacun d'eux.

— NICOLAS sur des coupes d'intestin de souris colorées à la safranine voit d'abord de fines granulations rouges, puis de gros grains à masse principale grise ou gris jaunâtre et corps safranophile rouge disposé en croissant ou

en demi-cercle, mais il ne peut relever ces particularités chez le rat, la chauve-souris ni chez l'homme.

— MÖLLER, chez la souris blanche, après coloration à l'Ehrlich-Biondi, décrit des cellules jeunes à granules jaunes ou d'un vert plus ou moins foncé, des cellules plus âgées à granules rouge vif, d'autres enfin, mûres pour l'excrétion, à grains plus gros et d'un rouge très pâle. L'hématoxyline ferrique lui révèle une gamme de couleurs analogue : grains d'un bleu clair ou foncé, parfois presque noir, dans les éléments jeunes, grains incolores ou gris pâle dans les cellules âgées, moins nombreuses. Le plus souvent une cellule ne renferme que des granulations isochromes, parfois les grains de couleur différente sont mêlés.

— KLEIN (1906) constate aussi, chez le cobaye, des variations chromatiques, mais il ne rencontre les grains de composition complexe de Nicolas qu'après fixation défec-tueuse.

— Par contre M. PRENANT, sur des coupes d'intestin traitées par l'hématoxyline ferrique-éosine, découvre dans les grains, au stade sécrétoire initial, des corpuscules sidérophiles comparables aux corps safranophiles de Nicolas et dans les masses caractérisant le stade suivant des boules noires ayant la même signification.

— TRAUTMANN distingue des granulations pâles et d'autres vivement colorées, parfois réunies dans le même élément, mais appartenant le plus souvent à des cellules différentes.

— MIRAM, utilisant le triacide de Grüber, aperçoit des grains orangés ou rougeâtres et d'autres vert pile ou rouge violacé.

Bref tous les auteurs ont fait des constatations analogues et tous les interprètent comme traduisant un pro-

cessus de maturation des grains considérés par eux comme un produit de sécrétion.

Malheureusement tous ces auteurs ont fait porter leurs observations sur des préparations fixées et colorées par des méthodes complexes propices aux artefacts. Avec M. POLICARD nous nous sommes au contraire efforcés d'étudier la réalité de ces phénomènes de maturation sur des pièces fraîches ou n'ayant subi que le minimum d'altérations techniques.

A. — Quand on examine une coupe d'intestin humain à l'état frais ou fixée simplement au formol salé et non colorée, on se rend aisément compte des faits suivants :

α) Dans une même cellule les grains sont tous de dimension presque rigoureusement identique.

β) Dans une même glande les cellules de Paneth ont la même teneur en grains et ces grains sont de même taille.

γ) Il est possible qu'il existe entre les diverses cryptes des différences quant au nombre et à la grosseur des granules, mais ces différences sont très faibles et le plus souvent à peine appréciables.

On ne trouve donc pas ici ces variations dans la teneur en grains et la taille des grains qui ont été signalées dans les cellules pancréatiques ou parotidiennes.

En ce qui concerne l'agglomération de grains en masses plus ou moins confuses, il est certain qu'il s'agit là d'altérations techniques. Sur les préparations fraîches ou fixées par des agents non acides nous n'avons jamais retrouvé ces phénomènes de coalescence et pour nous l'emploi de liquides acides est à l'origine de leur formation.

B. — L'étude des préparations traitées par l'hématoxyline ferrique semble montrer à un examen sommaire des différences de chromaticité très accusées. C'est ainsi que

l'on voit dans la même cellule ou dans des éléments voisins des grains noirs, d'autres complètement incolores et que l'on retrouve les corpuscules sidérophiles, petits corps sombres au centre de grains à pourtour décoloré. Mais si l'examen est soutenu et attentif, il devient évident que tout ceci doit être uniquement attribué à la technique employée. Suivant que la différenciation a été plus ou moins poussée, le grain est entièrement décoloré, ou garde en son centre un point noir plus ou moins appréciable, ou est complètement noir. Si l'on superpose, ce qui est toujours facile, les pièces traitées par l'hématoxyline à celles qui n'ont subi aucune coloration, on se rend facilement compte que tous les grains sont parfaitement semblables et homogènes et que les corpuscules sidérophiles ne correspondent dans les grains frais à aucune formation figurée.

Bref, nous croyons que les différences chromatiques sont attribuables avec plus de raison à des différences d'ordre technique qu'à des modifications sécrétoires. Si, conformément aux données de la cytologie, il est permis de penser que les grains de Paneth subissent des phénomènes de maturation, tant que ces phénomènes ne seront pas démontrés par des faits formels ils devront être l'objet de sérieuses réserves. Rien ne permet jusqu'à présent de définir le caractère d'une telle maturation. Comme celui de la genèse des grains ce problème reste entier.

III. — EXCRÉTION DES GRAINS

Si les grains de Paneth sont constitués par une ou des substances utilisables à maturation complète dans le canal intestinal, ils doivent passer dans la lumière glandulaire. On peut comprendre ce passage de deux façons : ou les grains sont exportés en nature et on doit les retrouver, plus ou moins altérés, en dehors des éléments sécréteurs,

ou ils subissent en vue de l'excrétion, dans leur constitution chimique et leur état physique, des modifications rendant le phénomène insaisissable.

a) PANETH, MÖLLER, TRAUTMANN ont trouvé les grains eux-mêmes dans la lumière des cryptes, NICOLAS y a parfois découvert un coagulum filamenteux très coloré, MÖLLER une masse homogène colorée en rouge par la fuchsine acide, MIRAM a tantôt rencontré une substance homogène dont il ne s'est pas expliqué l'origine, tantôt (chez des souris soumises au régime gras) une masse finement granuleuse semblant provenir des cellules de Paneth. Pour expliquer la présence des grains ou du produit de leur altération dans la lumière glandulaire il faut supposer une véritable effraction de la cellule; NICOLAS a émis cette hypothèse, mais personne n'a pu la vérifier microscopiquement, elle paraît donc peu vraisemblable.

b) La seconde théorie voudrait que les grains subissent une dissolution et soient ensuite excrétés sous une forme liquide, par dialyse à travers la membrane cellulaire. MÖLLER suppose qu'aux grains âgés de couleur pâle font suite des vacuoles dont le contenu s'échappe par filtration. M. PRENANT décrit dans un stade sécrétoire ultime des éléments clairs et comme vidés, dont les mailles cytoplasmiques présentent parfois, de façon plus ou moins accusée, les mêmes affinités chromatiques que la substance des grains; l'excrétion est pour lui une filtration lente et totale.

Contre la conception d'une sortie par effraction nous nous élevons formellement. Jamais sur les préparations fraîches ou bien fixées nous n'avons pu trouver de grains dans la lumière; celle-ci renferme exclusivement du mucus qui, homogène, ne paraît pas sur les coupes d'in-

testin frais, mais constitue sur les préparations fixées ces masses plus ou moins colorables et grenues aperçues par plusieurs auteurs et prises par eux pour des granules altérés et fusionnés. Ce n'est que par suite d'artefacts (soit fixation défectueuse, soit arrachement par le couteau du microtome) que l'on peut apercevoir des grains exportés hors des éléments. On doit à notre avis admettre que les grains ne quittent pas la cellule.

D'autre part ils ne semblent pas se liquéfier. Les colorations vitales au rouge neutre faites sur tissus frais ne nous ont pas permis de colorer des vacuoles paraissant vides à l'intérieur des cellules. Comme nous l'avons dit plus haut, les grains nous donnent plutôt l'impression d'éléments permanents.

En résumé, ce processus d'excrétion exocellulaire nous échappe complètement. Il est en dehors de nos moyens actuels d'investigation cytologique, mais il ne peut certainement se résumer ni dans une exportation des grains en nature, ni dans leur transformation en vacuoles dont le contenu liquide s'échapperait par dialyse. D'autre part les cellules de Paneth ne possèdent pas les canalicules sécréteurs nettement visibles dans les glandes salivaires et le pancréas. Elles se montrent encore à ce point de vue très particulières.

IV. — EXISTE-T-IL UN CYCLE SÉCRÉTOIRE FERMÉ ?

NICOLAS l'a cru : la cellule étroite, considérée par lui comme un élément vidé par l'excrétion, se transformerait insensiblement en cellule claire, élément initial dans l'évolution. MÖLLER a trouvé cette hypothèse vraisemblable. On a invoqué contre elle la présence dans les glandes de Lieberkühn, surtout à leur partie moyenne, de mitoses nombreuses : les cellules néoformées serviraient à remplacer les cellules de Paneth détruites après une période

sécrétoire unique. En réalité il est bien difficile d'élucider la signification de ces multiples karyokinèses. Il est vraisemblable qu'elles ont pour raison d'être le renouvellement de l'épithélium intestinal de surface (BIZZOZERO et VASSALE) et elles paraissent n'avoir aucun rapport avec les cellules granulaires parce qu'elles peuvent être très nombreuses quand ces éléments font défaut, que ce soit dans les cryptes du gros intestin de l'homme, dans celles de l'intestin grêle d'animaux comme le triton (PFITZNER), ou dans celui du fœtus humain au sixième mois. D'autre part l'examen microscopique ne permet pas d'apercevoir dans les glandes tubulaires des figures de dégénérescence; si une destruction existe elle est loin d'être évidente.

Donc, si les cellules de Paneth sont de nature glandulaire, il est vraisemblable qu'elles ne disparaissent pas après une évolution sécrétoire unique; ce sont des éléments durables qui ne présentent qu'exceptionnellement des phénomènes de sénescence, mais aucun document cytologique ne permet d'affirmer ou de nier la continuité de la sécrétion.

CHAPITRE IV

SIGNIFICATION FONCTIONNELLE DE LA CELLULE DE PANETH



Les cellules de Paneth semblant étroitement apparentées aux divers éléments séreux et étant seules dans l'épithélium intestinal à présenter un tel caractère glandulaire, il était naturel de leur attribuer un rôle notable dans la digestion intestinale. On a cherché à prouver ce rôle par l'étude de l'intestin d'animaux soumis à des régimes quantitativement et qualitativement variés, tout changement alimentaire devant, pensait-on, se traduire par des variations parallèles dans l'intimité des cellules de Paneth. Nous pouvons rapprocher de ces recherches les examens pratiqués chez des animaux hibernants pendant leur sommeil saisonnier. L'homme n'a fourni aucun document quoique l'état des éléments granulaires eût pu, semble-t-il, être utilement recherché chez des sujets morts à des moments différents du travail digestif ou après avoir longtemps suivi un régime alimentaire rigoureux.

Dans l'exposé de ces expériences un plan rationnel eût voulu que nous classions suivant les divers régimes institués : jeûne, alimentation plus ou moins abondante, régimes simples, toutes les observations, quelle que soit leur source. Nous nous sommes rapidement rendu compte que seuls étaient comparables les résultats obtenus par un même expérimentateur, avec une méthode toujours semblable à elle-même, chez des animaux placés

dans des conditions identiques. Nous préférons donc résumer dans l'ordre chronologique les travaux des divers auteurs.

1° PANETH n'a noté aucun aspect inhabituel dans les cellules de souris sacrifiées à la suite d'un jeûne prolongé ou de quelques heures seulement. Cependant, chez deux sujets tués à l'issue d'un copieux repas pris après 48 heures de jeûne, il aurait vu des éléments vides, cellules claires en grand nombre et quelques éléments étroits.

2° KLEIN a utilisé le cobaye de préférence à la souris.

Après une alimentation octroyée sans mesure, il a noté dans la moitié interne des cellules des granules fins extrêmement serrés.

Chez les animaux prenant des repas réduits et régulièrement espacés les grains étaient deux fois plus gros que précédemment.

Chez ceux sacrifiés après 4 ou 6 heures de repos succédant à 24 heures d'alimentation maxima les cellules étaient plus étroites, les grains moins nombreux et plus petits.

Pour KLEIN les cellules de Paneth répondent donc nettement à l'excitant physiologique qu'est la nourriture.

3° RINA-MONTI aurait relevé l'absence des granulations spécifiques chez la marmotte pendant son sommeil hivernal.

4° MIRAM a consacré une longue étude très originale à la recherche d'un rapport entre les cellules de Paneth et, non plus l'alimentation en général, mais les divers constituants alimentaires. Il a soumis des souris, placées par ailleurs dans des conditions identiques, aux régimes suivants : jeûne, albumine (blanc d'œuf cuit ou fibrine de

chien desséchée), graisse (saindoux ou lard), hydrates de carbone (pain azyne), et il a examiné leurs intestins au bout d'un à six jours. Dans les premières 48 heures il n'a jamais pu relever d'aspect anormal; plus tard, au contraire, des modifications s'affirmaient.

a) Dans le jeûne les cellules de Paneth se montraient en pleine activité fonctionnelle, les grains étaient gros et de plus en plus nombreux. Au quatrième jour, jeûne le plus prolongé que les souris aient pu supporter, parmi les cellules bourrées de grains apparaissaient des éléments plus gros, plus larges, à rares granules isolés et noyau pâle; MIRAM les interpréta comme des éléments tombés, après accumulation maxima des grains, dans un véritable état d'atrophie.

b) Dans le régime hydrocarboné les figures reproduisaient exactement celles réalisées par le jeûne : même mise en charge des éléments, même atrophie consécutive. Les phénomènes étaient même plus marqués parce que les souris supportaient bien mieux ce régime et qu'elles purent survivre jusqu'au sixième jour.

c) Dans le régime gras les cellules de Paneth étaient dès le deuxième jour très difficiles à trouver; elles n'étaient reconnaissables qu'à la présence à leur intérieur d'une masse finement granuleuse. Au quatrième jour leur découverte était encore plus délicate, les granulations étaient encore plus rares et plus fines; quelques éléments renfermaient des grains plus gros mais également peu nombreux.

d) Dans le régime albuminoïde les résultats obtenus furent discordants; un premier essai semblait montrer les mêmes détails que le régime gras, un second ne révéla aucune particularité.

MIRAM a conclu très naturellement de ces recherches que, si les grains de Paneth ne jouent aucun rôle dans la di-

gestion des hydrocarbonés, ils interviennent peut-être dans l'absorption des protéides et certainement dans celle des corps gras.

5° CORTI a étudié le hérisson à divers moments du jeûne et du sommeil hivernal (les grains existaient toujours dans ce dernier cas, quoi qu'ait prétendu RINA MONTI) et il n'a jamais noté d'aspect bien particulier. Peut-être les granulations étaient-elles petites et peu nombreuses dans le jeûne, peut-être étaient-elles à la fin du sommeil hivernal moins abondantes qu'au début, les choses en tout cas n'étaient pas frappantes.

Chez le rat privé de nourriture, les cellules étaient toujours absolument normales ; jamais CORTI n'a pu retrouver l'état atrophique dont parle MIRAM.

Il est impossible de dégager une conclusion quelconque de tous ces travaux, parfois isolés et demandant à être confirmés, parfois poursuivis dans des conditions différentes, ce qui empêche de confronter les données auxquelles ils ont abouti. Quand par hasard deux chercheurs se sont engagés dans la même voie en employant des méthodes comparables, leurs résultats ont été contradictoires, et nous n'avons pas le droit d'adopter les uns pour infirmer les autres. Mais cette confusion même nous paraît indiquer que, si les cellules de Paneth ont un rôle en physiologie intestinale, aucune modification cytologique ne le traduit de façon évidente. Instruits par les recherches de M. POLICARD, qui sont l'essentiel du chapitre précédent, nous croyons volontiers que les grains ne subissent pas de transformation perceptible avec nos moyens actuels d'investigation, quels que soient les changements apportés dans l'alimentation. L'étude remarquable de CORTI parle tout à fait dans ce sens. Il nous faudrait donc

opposer à nouveau la cellule de Paneth aux éléments de la parotide et du pancréas, dont l'importance fonctionnelle est, pour les classiques, expérimentalement démontrée, bien qu'au reste encore singulièrement obscure de mécanisme.

Les résultats si précis obtenus par MIRAM chez des souris soumises au régime gras seraient d'un particulier intérêt. Mais peut-on les admettre sans contrôle alors que les conclusions auxquelles est arrivé pour le jeûne, par des moyens rigoureusement identiques, ce même auteur contredisent formellement celles des autres histologistes ? Au reste les figures de MIRAM apparaissent bizarres et peu convaincantes. De plus ce rapport qu'il établit entre cellules de Paneth et corps gras est en opposition avec nos connaissances modernes de chimie intestinale. L'entérolipase est aussi rare dans le suc entérique que dans les extraits de muqueuse et son importance ne doit pas être considérable. Les sécrétions diastasiques essentielles sont dans l'intestin l'érepsine et l'entérokinase, un autre produit, la sécrétine, passe par le pôle sanguin de la cellule, et ces agents concourent tous trois, soit directement, soit indirectement, à la désintégration de la molécule albuminoïde.

Peut-on songer à un rapport entre la cellule de Paneth et l'érepsine ? L'érepsine n'est pas une production spécifique de l'épithélium du grêle, elle existerait dans beaucoup d'autres tissus, et un élément aussi différencié que la cellule granulaire des cryptes intestinales ne peut être regardé comme indispensable à son élaboration. D'autre part les physiologistes réservent aux parois du seul duodéno-jéjunum l'émission d'érepsine tandis que les cellules de Paneth existent dans l'intestin grêle entier.

Peut-on d'autre part songer à un rapport entre les cel-

lules de Paneth et la formation de l'entérokinase ? Certes ce ferment est propre au tube digestif et nous ne pouvons nous empêcher de rapprocher sa solubilité dans l'alcool à 90°, propriété qui en fait une diastase très spéciale, du fait que les grains de Paneth sont lentement dissous par l'alcool, réaction que ne présentent pas les granules des éléments pancréatiques. Mais comme l'érepsine (et au contraire des autres diastases moins importantes) la kinase n'apparaîtrait que dans les portions hautes du grêle et les travaux de DELEZENNE ont attribué sa production aux éléments leucocytaires de la paroi intestinale.

Là encore nous arrivons à poser des questions, mais non à les résoudre. La signification physiologique précise des cellules de Paneth reste à déterminer et toute tentative de rapporter à ces éléments la formation d'un quelconque des ferments digestifs restera illusoire aussi longtemps que la nature exacte des diastases et des grains sera ignorée.

L'absence de toute preuve ne doit cependant pas nous empêcher de penser que les cellules de Paneth, éléments constants, ont un rôle éminent dans les fonctions sécrétoires de l'intestin grêle.

CHAPITRE V

LA CELLULE DE PANETH EN PATHOLOGIE

Nous pouvons nous placer à deux points de vue différents :

1° Un point de vue anatomo-pathologique : les cellules de Paneth sont-elles lésées au cours d'affections intestinales ou générales ?

2° Un point de vue physiopathologique : une insuffisance numérique ou simplement fonctionnelle de ces éléments se traduit-elle par certains signes cliniques ?

I. — Les variations de nombre et d'aspect des cellules de Paneth n'ont été recherchées, plus ou moins incidemment, que dans les états inflammatoires du tube digestif. Si ces cellules ont paru manquer ou être peu nombreuses à MARFAN et BERNARD dans les intestins de nourrissons morts de gastro-entérite, BLOCH les a huit fois sur dix trouvées normales dans cette même maladie. THOREL, chez l'adulte, en a toujours découvert dans les cas d'entérite, catarrhale ou atrophique, et d'ulcérations intestinales. Dans toutes les observations de ces auteurs, les lésions du reste de la muqueuse étaient évidentes, il faudrait donc admettre que les cellules à grains sont relativement bien respectées par l'inflammation.

Mieux, les agents infectieux ou néoplasiques détermineraient peut-être l'apparition anormale d'éléments granulaires en dehors des glandes de Lieberkühn de l'intestin

grêle. BLOCH les a signalés dans l'épithélium de surface dans un cas d'entérite mortel. On les a vus dans l'estomac atteint de gastrite (BLOCH, THOREL) ou présentant un épithélioma (SALTYKOW). Après les avoir vainement cherchés dans le gros intestin sain, SCHMIDT les a aperçus dans deux polypes et un adénocarcinome de cet organe. Il est vrai que dans ces recherches plusieurs erreurs sont possibles. On peut prendre pour des cellules de Paneth d'autres éléments très altérés ou des leucocytes éosinophiles fixés dans l'épithélium (ce dernier genre de confusion notamment est d'une extrême fréquence). On peut considérer comme pathologique la présence de cellules de Paneth en certains points, alors qu'elle y est d'ordre physiologique quoique exceptionnelle : nous savons que pour JOUVENEL des glandes de Lieberkühn possédant leurs trois types de cellules sont d'observation courante dans l'estomac et que BLOCH a affirmé l'existence d'éléments à grains dans le gros intestin du nourrisson.

II. — Une insuffisance des cellules de Paneth, éléments glandulaires, devrait se traduire *a priori* par un véritable état de dyspepsie intestinale, d'hypoentérie. Mais comme ce trouble peut être dû à bien d'autres causes il nous paraît peu probable que les éléments que nous étudions prennent avant longtemps en clinique une certaine importance.

BLOCH, de Copenhague, a émis une hypothèse intéressante. Frappé, dans trois cas d'atrophie du nourrisson avec gastro-entérite, du très petit nombre des cellules de Paneth, il a eu l'idée d'attribuer l'atrophie à cette rareté des éléments à grains. L'athrepsie est un syndrome dont la pathogénie, fort obscure, est certainement complexe. Une insuffisance des ferments digestifs, en entraînant la non-

utilisation d'une partie de la nourriture ingérée, expliquerait peut-être nombre de cas. Les nourrissons présentant une déficience de cette nature seraient absolument dans la situation des enfants qui deviennent athrepsiques parce qu'ils reçoivent de leur mère une ration de lait très au-dessous de la normale. Malheureusement le point de départ de BLOCH n'a pas été confirmé. TUGENDREICH a trouvé des cellules non altérées et aussi nombreuses que d'habitude dans le jéjunum et l'iléum d'un atrophique et parfois au contraire des cellules peu nombreuses chez des enfants morts d'autres maladies. REIKA a fait des constatations analogues.

La pathologie de la cellule de Paneth est en réalité un chapitre qui reste à écrire. Les anatomopathologistes semblent ignorer cet élément. Affirmons que l'examen des glandes de Lieberkühn, mené parallèlement à celui des autres glandes digestives, s'impose chez tous les sujets ayant présenté des troubles de la nutrition. Avant de rejeter la théorie de Bloch un supplément d'enquête est nécessaire. A un point de vue différent les intestins de l'entérocolon nous offriraient peut-être des documents. L'intolérance digestive primitive des prématurés pourrait s'expliquer par la non-apparition chez eux des cellules à grains.

Dans toutes ces directions des résultats positifs présenteraient un double intérêt : intérêt scientifique d'abord puisqu'ils démontreraient cette importance fonctionnelle que l'histologie, même aidée de l'expérimentation, n'a pu jusqu'ici établir, intérêt pratique également parce qu'ils donneraient une base rationnelle à des essais d'opothérapie intestinale. Il faut souhaiter que des recherches soient entreprises dans cette voie.

CONCLUSIONS

I. Les grains des cellules de Paneth ne sont pas constitués par du mucus. Leur nature exacte est inconnue. Ils peuvent cependant être rapprochés des grains dits séreux tels que ceux de la parotide et du pancréas.

II. Chez l'homme aucune cellule de Paneth n'est dépourvue de granulations. Celles-ci sont en nombre égal et de taille semblable dans toutes les cellules. Nous n'avons pu découvrir avec certitude aucune modification d'ordre sécrétoire, ni saisir clairement aucun processus d'excrétion. Les grains nous sont ainsi apparus comme des éléments cytoplasmiques relativement permanents.

III. Les recherches entreprises pour déterminer la signification fonctionnelle des cellules de Paneth n'ont abouti jusqu'ici à aucun résultat. La seule donnée qu'on puisse considérer comme à peu près certaine est qu'il s'agit d'éléments glandulaires en rapport avec la digestion intestinale.

IV. L'histoire pathologique des cellules de Paneth est à l'heure actuelle à peu près totalement inconnue malgré l'intérêt évident que présente cette étude.

VU :

Le Doyen,

HUGOUNENQ.

VU :

Le Président de la thèse,

POLICARD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 5 juin 1920.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

(Sont marqués d'un astérisque ceux des ouvrages ou mémoires utilisés par nous qui ne font pas mention des cellules de Paneth.)

ASCHOFF. — 1905. Zur Histologie der Darmschleimhaut des Neugeborenen. *Münch. med. Wochensh.* LII, p. 483.

BENSLEY. — 1908. Professor Prenant's theory of the nature of the granule cells of Paneth. *Anat. record.* II, pp. 92-95.

BIZZOZERO (E.). — 1904. Sur la régénération de l'épithélium intestinal chez les poissons. *Arch. ital. de biol.* XLI, pp. 233-245.

BIZZOZERO (G.). — 1891-1892. Sulle ghiandole tubulari del tubo gastroenterico e sui rapporti del loro epitelio coll' epitelio di rivestimento della mucosa. *Atti Accad. scienze Torino* XXVII, novembre 1891 et janvier 1892.

Un extrait du même en allemand :

Ueber die schlauchförmigen Drüsen des Magendarmkanals und die Beziehungen ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut. *Arch. f. mikr. Anat.* XL, pp. 325-375.

BIZZOZERO (G.) et VASSALE*. — 1885. Ueber den Verbrauch der Drüsenzellen der Säugetiere. *Centr. Blatt f. med. Wiss.* XXIII, pp. 49-179.

BLOCH. — 1903. Anatomische Untersuchungen über den Magendarmkanal des Säuglings. *Jahrb. f. Kinderh.* LVIII, pp. 121-174.

BLOCH. — 1903. Studien über Magendarmkatarrh bei Säuglingen. *Ibid.*, pp. 733-794.

BLOCH. — 1904. Die Säuglings Atrophie und die Paneth'schen Zellen. *Ibid.*, LIX, pp. 1-29.

CORTI. — 1912. Studi sulla minuta struttura della mucosa intestinale di vertebrati in riguardo ai suoi diversi momenti funzionali. *Arch. ital. Anat. e Embr.* XI, pp. 1-189.

COWDRY*. — 1918. The mitochondrial constituents of protoplasm. *Contrib. to embr. of Carnegie Inst.* No 25.

EKLÖF (1). — 1914. Chondriosomenstudien an den Epithel- und Drü-

(1) Nous n'avons pu trouver ce mémoire.

- senzellen des Magendarmkanals und den Oesophagusdrüsenzellen bei Säugetieren. *Anat. Hefte*. LI, pp. 1-227.
- FUSARI. — 1906. Un metodo semplice di colorazione ellettiva dei granuli delle cellule del Paneth nell' intestino umano. *Gior. Accad. med. Torino*. XII, pp. 298-300.
- HEIDENHAIN (R.). — 1888. Beiträge zur Histologie und Physiologie der Dünndarmschleimhaut. *Pflüger's Arch* XLIII, Supplementheft.
- HOVEN*. — 1912. Contribution à l'étude du fonctionnement des cellules glandulaires. Du rôle du chondriome dans la sécrétion. *Arch. f. Zellf.* VIII, fasc. 4, pp. 555-611.
- JOUVENEL. — 1906. Répartition des glandes de l'estomac chez un supplicié. *Journ. Anat. et Physiol.* XLII, pp. 1-38.
- KAUFMANN-WOLFF. — 1911. Kurze Notiz über Belegzellen, Paneth'sche Zellen und basalgekörnte Zellen in Darm der Menschen. *Anat. Anz.* XXXIX, pp. 670-672.
- KLEIN. — 1906. On the nature of the granule cells of Paneth in the intestinal glands of mammals. *Amer. J. Anat.* V, pp. 315-330.
- KLEIN. — 1912. The Paneth cells. *Trans. Chicago path. soc.* VIII, p. 260.
- KOBUBO. — 1903. Ein Beitrag zur normalen und pathologischen Histologie der Magenschleimhaut. *Festsch. f. Orth.* Berlin.
- KULL. — 1911. Ueber die Entstehung der Panethschen Zellen. *Arch. f. mikr. Anat.* LXXVII, pp. 540-556.
- KULL. — 1912. Ueber die Panethschen Zellen verschiedener Säugetiere. *Anat. Anz.* XLI, pp. 609-641.
- KULTSCHITZKY. — 1897. Zur Frage über den Bau des Darmkanals; *Arch. f. mikr. Anat.* XLIX.
- LAGUESSE*. — 1911. Ergastoplasme et chondriome dans les cellules sécrétantes séreuses. *Bibl. anat.* XXI, fasc. 5, p. 273.
- LAMBLING*. — 1919. *Précis de biochimie*. Masson. Paris.
- LUBARSCH et MARTIUS. — 1897. *Achylia gastrica*. Leipzig et Vienne.
- MARFAN et BERNARD. — 1899. De la transformation mucoïde des cellules glandulaires de l'intestin dans les gastro-entérites des nourrissons. *Presse méd.* N° 55.
- MARTIN. — 1910. Vergl. histiol. Unters. über den Oberflächen- und Drüsenepithel der Darmschleimhaut der Haussäugetiere. *Vet. Med. Dissert.* Leipzig.
- MAYER*. — 1897. Ueber Schleimfärbung. *Mith. a. d. zool. Station zu Neapel*. XII, pp. 303-330. Leipzig.
- MIRAM. — 1912. Zur Frage über die Bedeutung der Panethschen Zellen. *Arch. f. mikr. Anat.* LXXIX, fasc. 4, pp. 405-413.
- MÖLLER. — 1899. Anatomiske bidrag til fragan om sekretioner och

resorptionen i tarmslemhinnan. *Finska Läkarsällskabets Handlingar*. XLI.

Le même en allemand :

Anatomische Beiträge zur Frage von der Sekretion und Resorption in der Darmschleimhaut. *Zeitsch. f. wiss. Zool.* LXVI, pp. 69-135.

MONTI. — 1903. Le funzioni di secrezione e di assorbimento intestinale studiate negli animali ibernanti. *Mem. ist. lomb. sc. e lett.* Mars 1903.

NICOLAS. — 1890. Recherches sur l'épithélium de l'intestin grêle. *Journ. intern. anat. et physiol.* VIII, pp. 1-58.

OPPEL. — 1897. *Lehrbuch der vergl. mikr. Anatomie der Wirbeltiere*. II (Schlund und Darm). Jena.

OPPEL. — 1910. Ueber eine zweite Zellart in den Brünnerschen Drüsen der Menschen. *Arch. f. mikr. Anat.* LXXVI, pp. 525-541.

PANETH. — 1887. Ein Beitrag zur Kenntniss der Lieberkühn'schen Krypten. *Centr. Blatt f. Physiol.* I, pp. 255-256.

PANETH. — 1888. Ueber die secernirenden Zellen des Dünndarm-epithels. *Arch. f. mikr. Anat.* XXXI, pp. 113-191.

PFITZNER*. — 1882. Weitere Beobachtungen über das Vorkommen der Karyokinese. *Arch. f. mikr. Anat.* XX, p. 177.

POLICARD. — 1920. Note préliminaire. *C. R. Soc. de biol. (Réunion biologique de Lyon)*. Mai 1920.

PRENANT. — 1907. Sur les cellules de Paneth dans les glandes de Lieberkühn de l'homme. *C. r. soc. de biol.* LXII, pp. 1125-1128.

PRENANT et BOUIN. — 1911. *Traité d'histologie*. II. Masson, Paris.

REGAUD*. — 1911. Les mitochondries. *Revue de méd.* XXXI. Livre jubilaire du professeur Lépine, pp. 681-699.

REGAUD et MAWAS*. — 1909. Sur la structure du protoplasma dans les cellules séro-zymogènes des acini et dans les cellules des canaux excréteurs de quelques glandes salivaires de mammifères. *C. r. Assoc. des anat.*

REIKA. — 1909. Histologische Untersuchungen des Darmes von Säuglingen. *Jahrb. f. Kinderh.* LXX, 3^e Folge, 20^e Band, pp. 614-642.

RENAUT. — 1897. *Traité d'histologie pratique*. Bailliére, Paris.

SALTYKOW. — 1901. Beitrag zur Kenntniss der hyalinen Körper und der eosinophilen Zellen in der Magenschleimhaut und in anderen Geweben. *Inaug. Dissert. Zürich*.

SCHAFER. — 1891. Beiträge zur Histologie menschlicher Organe. *Sitzungsb. Akad. Wissensch. (Math. Naturw. Kl.)* C. III, pp. 440-441.

SCHMIDT. — 1905. Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie einiger Zellarten der Schleimhaut des menschlichen Darmkanales. *Arch. f. mikr. Anat.* LXVI, pp. 12-40.

- SCHWALBE. — 1872. Beiträge zur Kenntniss der Drüsen in den Darmwandungen insbesondere der Brünner'schen Drüsen. *Arch. f. mikr. Anat.* VIII, pp. 92-140.
- THOREL. — 1898. Ueber die hyalinen Körper der Magen- und Darmschleimhaut. *Virchows Arch.* LXI.
- TRAUTMANN. — 1910. Zur Kenntniss der panethschen Körnchenzellen bei den Säugetieren. *Arch. f. mikr. Anat.* LXXVI, pp. 288-304.
- TUGENDREICH. — 1904. Beiträge zur pathologischen Anatomie der Magendarmkrankheiten des Säuglings. *Arch. f. Kinderh.* XXXIX, p. 159.
- VON EBNER. — 1899. In KOELLIKER. *Handbuch der Gewebelehre des Menschen*. III, Leipzig.
- WARREN et FORMAN. — 1917-1918. Observations on the occurrence of eosinophilic leucocytes and the granule cells of Paneth in the vermiform appendix of man. *Anat. Record.* XII, pp. 455-460.
- ZIMMERMANN. — 1898. Beiträge zur Kenntniss einiger Drüsen und Epithelien. *Arch. f. mikr. Anat.* LII, pp. 552-706.
- ZIPKIN. — 1904. Beiträge zur Kenntniss der gröberen und feineren Strukturverhältnisse des Dünndarms von Inuus Rhesus. *Anat. Hefte.* XXIII, pp. 113-186.
- 

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.	5
CHAPITRE I. Matériel d'étude et technique.	10
CHAPITRE II. Nature des grains de Paneth.	12
CHAPITRE III. Mode de sécrétion des cellules de Paneth.	20
1. Formation des grains	20
2. Maturation des grains	23
3. Excrétion des grains.	27
4. Existe-t-il un cycle sécrétoire fermé?	29
CHAPITRE IV. Signification fonctionnelle de la cellule de Paneth.	31
CHAPITRE V. La cellule de Paneth en Pathologie	37
CONCLUSIONS	40
BIBLIOGRAPHIE	41

BESANÇON. — IMPRIMERIE JACQUES ET DEMONTROND.
